

Роль современных ультразвуковых методов в ранней диагностике рецидивов рака яичников

С.В.Ивашина, И.Б.Антонова, Н.А.Бабаева,
О.И.Алешикова, Л.А.Ашрафян
Российский научный центр
рентгенорадиологии и МЗ РФ, Москва

Важной и актуальной задачей клинической онкогинекологии продолжает оставаться ранняя диагностика рецидивов рака яичников. Неудовлетворительные результаты лечения рака яичников и высокая смертность на первом году после установки диагноза во многом обусловлены бессимптомным течением, поздней обращаемостью, крайне агрессивным течением, отдаленным метастазированием и частым рецидивированием. В настоящее время для повышения эффективности диагностики рецидивного рака яичников, используется сочетание маркерных методов с комплексными сонографическими (включая послойную реконструкцию 3-Д объема) ультразвуковое исследование проводилось на аппаратах GE «Voluson 730 Pro», Toshiba Xario XG, Esaote MyLab 70 с возможностью сбора объемной информации в автоматическом режиме. В исследование были включены пациентки с рецидивным раком яичников (80 пациенток с бессимптомным вариантом и 43 пациентки с асцитным вариантом). Проведенные нами ультразвуковые исследования с послойной реконструкцией 3-Д объема позволили выявить ранние рецидивные очаги 5–7 мм у 23 (18,7%) пациенток на фоне минимального объема свободной жидкости (менее 10–15 мл) в сроки от 3 до 18 мес после окончания комплексного лечения. Расчеты показывают, что наибольшая эффективность комплексного ультразвукового метода при рецидивах рака яичников проявилась в ходе сонографии малого таза: чувствительность – 91,7%, специфичность – 88,4%. Наименьшая чувствительность и специфичность при маркерной диагностике – 78,6 и 85,4%, соответственно. Использование объемного изображения в интерактивном трехмерном режиме при проведении трансвагинального УЗИ у пациенток с рецидивным раком яичников дает возможность выявлять рецидивные очаги в прикультевой области от 5 мм на фоне минимального объема свободной жидкости (10–15 мл).

Ключевые слова: рецидив рака яичников, сонография, 3-Д ангиография.

Role of Modern Ultrasound Methods in Early Diagnosis of Recurrent Ovarian Cancer

S.V.Ivashina, I.B.Antonova, N.A.Babaeva,
O.I.Aleshikova, L.A.Ashrafyan

Russian Scientific Center of Roentgenology
and Radiology of the Ministry of Health
of the Russian Federation, Moscow

The early diagnosis of recurrent ovarian cancer remains an important and urgent task of clinical oncogynecology. Unsatisfactory results of ovarian cancer treatment and high mortality rate in the first year after the diagnosis has been established are largely due to asymptomatic course, late detection, distant metastasis, and frequent recurrence. A combination of marker methods with complex sonographic methods (including layer-by-layer reconstruction of 3D volume) is used to improve the efficiency of diagnosis of recurrent ovarian cancer. In this study, the ultrasound examination was carried out on GE Voluson 730 Pro, Toshiba Xario XG, Esaote MyLab 70 devices using multi-broadband sensors, with the ability to collect volumetric information in automatic mode. Patients with recurrent ovarian cancer were included in the study (80 patients with ascites-free variant of the cancer and 43 patients who developed ascites). The ultrasonic studies with layer-by-layer reconstruction of 3D volume revealed early recurrent foci of 5–7 mm in 23 patients (18.7%) against the background of the minimum volume of build up fluid (less than 10–15 ml) during 3 to 18 months after the end of the complex treatment. Calculations show that pelvic sonography was the most informative method in cases of recurrent ovarian cancer was pelvic sonography: sensitivity – 91.7%, specificity – 88.4%. Marker diagnostics had the lowest sensitivity and specificity – 78.6% and 85.4%, respectively. The use of volumetric images in an interactive three-dimensional mode during transvaginal ultrasound in patients with recurrent ovarian cancer makes it possible to detect recurrent foci in patients with ovarian cancer in the area of the vaginal stump starting from a size of 5 mm, against the background of a minimal amount of build up fluid (10–15 ml).

Keywords: recurrent ovarian cancer, sonography, 3D angiography.

Введение

Рак яичников (РЯ) составляет 4–6% среди злокачественных опухолей у женщин. Характеризуется крайне агрессивным течением, отдаленным метастазированием и частым рецидивированием. Рецидивы РЯ характеризуются бессимптомностью течения, быстрым ростом, высокой частотой летальных исходов, склонностью к метастазированию и диссеминации по брюшине [1–4]. Проблема диагностики и лечения рецидивов рака яичников остается одной из самых сложных в онкогинекологии. В диагностике рецидивов заболевания важное значение имеет сочетанное использование максимально информативных методов, обеспечивающих получение исчерпывающей информации о локализации рецидивных очагов опухоли яичников. Эффективность лечения рецидивного рака яичников во многом зависит от своевременной и точной диагностики онкологического процесса [5, 6].

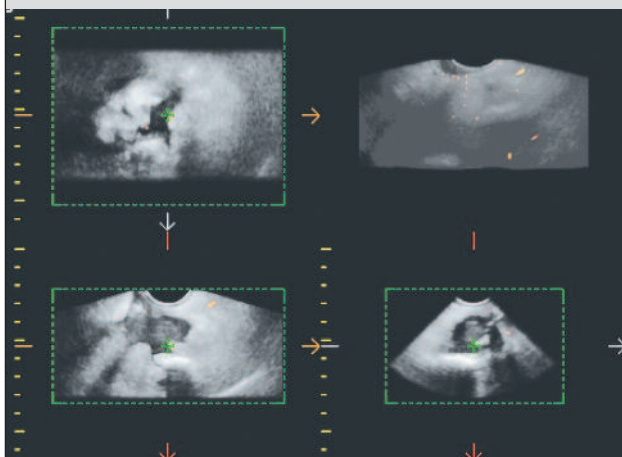
Нерешенность обозначенных проблем определяет актуальность настоящего исследования.

Цель исследования – повышение эффективности ультразвуковой диагностики путем максимальной реализации возможностей современных ультразвуковых программ.

Материалы и методы

В настоящее время нами применяется сочетание нескольких методик ультразвуковых технологий, включающих, помимо стандартного 2-Д режима,

Рис. 1. Минимальный рецидивный очаг рака яичников в 3-Д режиме



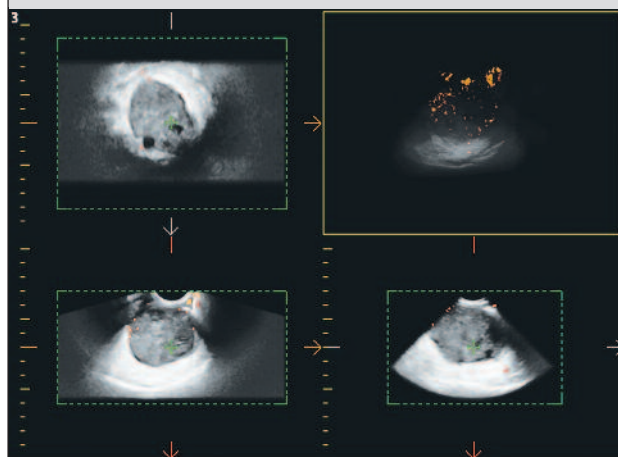
3-Д ангиографию, энергетическое доплеровское картирование, которое позволило по-новому взглянуть на вопросы ранней диагностики рецидивного рака яичников. Ультразвуковое исследование проводилось на аппаратах GE «Voluson 730 Pro», Toshiba Hario XG, Esaote MyLab 70 с возможностью сбора объемной информации в автоматическом режиме.

Работа основана на анализе историй болезни 123 больных с диагнозом рак яичников I–IV стадий, получивших лечение в Российском научном центре рентгенодиагностики МЗ РФ, у которых в последующем возник рецидив заболевания. Возраст пациентов варьировал от 28 до 77 лет, в среднем составил $54,7 \pm 1,5$ лет.

Все пациентки ранее получили комбинированное лечение. В 45,5% наблюдений на 1 этапе проводилась неоадьювантная химиотерапия (от 1 до 3 курсов), на 2-м этапе хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками с субтотальной резекцией большого сальника, на 3-м – адьювантная химиотерапия. В 45,5% – проводилось хирургическое лечение с последующей адьювантной химиотерапии до 4–6 курсов. По данным морфологического исследования послеоперационного материала преобладала серозная папиллярная аденокарцинома как при наличии асцита (74,5%), так и при безасцитной форме заболевания (78,8%).

Все пациентки с рецидивами РЯ были подразделены на две группы: 80 пациенток с безасцитным вариантом рецидива заболевания и 43 пациентки – с асцитным. Такое разделение не случайно, связано с тем, что характер рецидивных очагов и клиническое течение заболевания различны. В основе ранее проведенных исследований лежит концепция о двух патогенетических вариантах спорадического РЯ, где индуцирующей составляющей в развитии спорадического РЯ становится патологическая пролиферация в ходе повреждения покровного эпителия яичников во время овуляции (M.F.Fathalla, 1971). Источником этой пролиферации становится опухолевая стволовая клетка. При этом мы имеем два варианта развития заболевания. Если покровный эпителий представлен постнатальными разрастаниями и гетеротопиями (производные Мюллерова эпителия), то изначально имеет место относительно локализованный опухолевый процесс в зоне яичников или малого таза, постепенно распространяющийся по брюшной полости (I вариант). Именно при локализованных или относительно локализованных вариантах РЯ можно отметить такое многообразие гистологических типов (эндометриоидный, муцинозный, серозный, светлоклеточный

Рис. 2. 3D-реконструкция солидного очага рецидивного рака яичников с умеренно выраженным кровотоком



рак). Если же покровный эпителий представлен мезотелиальным компонентом, то пролиферативный импульс распространен на весь мезотелий. При этом изначально имеет место обширное опухолевое поле (весь мезотелий брюшной полости, а в ряде случаев и плевральной полости). Формируется II вариант РЯ, где изначально заболевание имеет системный характер и невозможно зафиксировать начальный этап канцерогенеза [2].

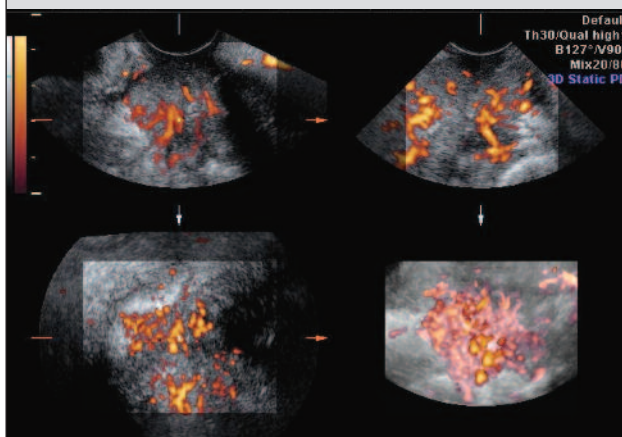
Результаты собственных исследований

Анализ ультразвуковой картины малого таза при динамическом наблюдении пациенток, прошедших комплексное лечение по поводу рака яичников, начинается, как правило, в традиционном 2-Д режиме серой шкалы. Основным признаком рецидива рака яичников в малом тазу считается наличие одного или нескольких очагов и/или наличие свободной жидкости в малом тазу. Однако методом выбора в ранней диагностике рецидивов рака яичников в области малого таза явилось внедрение 3-Д режима и 3-Д ангиографии, ультразвуковой томографии. Использование в клинической практике новой технологии получения объемного изображения высокого разрешения дало возможность визуализировать изображение мелких рецидивных очагов рака яичников от 5 мм, минимальное неравномерное утолщение брюшины малого таза на фоне минимального объема свободной жидкости от 10–15 мл. Проведенные нами ультразвуковые исследования с послойной реконструкцией 3-Д объема позволили выявить ранние рецидивные очаги 5–7 мм у 23 пациенток (18,7%) на фоне минимального объема свободной жидкости (менее 10–15 мл) в сроки от 3 до 18 мес после окончания комплексного лечения. Выявленные минимальные рецидивные очаги в малом тазу имели солидную изоэхогенную или изогипоэхогенную структуру и лишь в 1 наблюдении – кистозную структуру (рис. 1).

При изучении ангиоархитектоники рецидивных опухолей в режиме 3-Д ангиографии кровотоков регистрировался не во всех наблюдениях, а его интенсивность была неодинаковой. Большая часть всех рецидивных опухолевых очагов в малом тазу были аваскулярны – 73 (59,3%) наблюдений или имели скудный кровоток – 19 (15,%) наблюдений; умеренный и выраженный кровоток зарегистрирован лишь в 31 (25,2%) наблюдении (рис. 2, 3).

На основании данных 3-Д ангиографии кровотоков в минимальных рецидивных очагах отсутствовал. Результаты изучения параметров внутриопухолевого кровотока с использованием энергетической доплерографии

Рис. 3. 3D-реконструкция солидного очага рецидивного рака яичников с выраженным кровотоком



плерографии у пациенток с рецидивным раком яичников, играют важную роль в динамической оценке проводимого химиотерапевтического лечения. По изменениям индекса резистентности и скорости внутриопухолевого кровотока у 31 пациентки была оценена эффективность адъювантной полихимиотерапии (АПХТ).

Исследования рецидивных очагов рака яичников с включением методов объемного изображения показали, что информативность сонографии малого таза при диагностике рецидивов рака яичников повышается с 84,6% и составляет 90,9% до 100%, наименьшая была отмечена при единичных локализациях, абсолютная при множественных локализациях.

Большая часть единичных рецидивов реализуется в течение первых 18 мес. Однако небольшая часть одиночных рецидивных опухолей может появляться и по прошествии трех и более лет. Иными словами, при раке яичников динамический контроль следует продолжать и после, казалось бы, достигнутого благоприятного трехлетнего безрецидивного периода.

Как известно, измерение уровней опухолевых маркеров широко используется в диагностике онкологических пациенток. Несмотря на невысокую информативность маркера СА-125 в рамках популяционного скрининга в отношении рака яичников, мы вернулись к маркерной диагностике в рамках раннего поиска рецидивов заболевания. Смысл подобного похода был связан с идеей учета его подъема с наименьшего уровня, который был достигнут после окончания комплексной терапии.

Анализ материала показывает, что при безасцитных вариантах рецидива практически у половины больных (49,1%) уровень маркера СА-125 в пределах нормальных его значений. У трети больных (30,3%) с асцитным вариантом рецидива показатели СА-125 также в пределах нормы. Уже этот факт исключает возможность сколько-нибудь эффективной диагностики рецидива рака яичников, если ориентироваться на показатели маркера СА-125. Информативность маркерной диагностики можно несколько увеличить, если учесть его колебания в пределах физиологической нормы. Маркерная диагностика абсолютно не информативна при муцинозном и светлоклеточном вариантах рака, несколько выше при его эндометриоидной форме и положительна в большинстве наблюдений серозной цистаденокарциномы. В проведенных исследованиях проявилась значительная разница в уровнях экспрессии маркера СА-125 в группах с метастатическим и

без метастатического поражения. Частота пациенток с высоким уровнем экспрессии маркера практически удваивается при поражении брюшины, что еще раз свидетельствует о значении мезотелиального компонента, как фактора, напрямую связанного с продукцией протеина СА-125.

Расчеты показывают, что наибольшая эффективность комплексного ультразвукового метода при рецидивах рака яичников проявилась в ходе сонографии малого таза: чувствительность – 91,7%, специфичность – 88,4%. Наименьшая чувствительность и специфичность при маркерной диагностике – 78,6 и 85,4%, соответственно.

Выводы

Использование объемного изображения в интерактивном трехмерном режиме при проведении трансвагинального УЗИ у пациенток рецидивным раком яичников дает возможность выявлять рецидивные очаги в прикультевой области от 5 мм на фоне минимального объема свободной жидкости (10–15 мл).

Литература

- Каприн А.Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М.: 2015. – С. 12–3; 16; 19; 136; 143./ Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality rate). М.: 2015; 12–3; 16; 19; 136; 143. [in Russian]
- Ашрафян Л.А. Вероятные патогенетические варианты спорадического рака яичников. Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 3–4. – С.112–119. / Ashrafyan L.A. Veroyatnyye patogeneticheskie varianty sporadicheskogo рака yaichnikov. Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy 2012; 3–4; 112–119. [in Russian]
- Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Димитрейд График Групп. 2007. – 216 с. / Ashrafyan L.A., Kiselev V.I. Opuholi reproduktivnyh organov (ehtiologya i patogenez). М.: Dimitrejd Grafik Grupp. 2007; 216. [in Russian]
- Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Ивашина С.В., Бабаева Н.А., Мягкова А.А., Алешикова О.И., Люстик А.В. Молекулярно-биологические и ультразвуковые методы в оценке эффективности лекарственной терапии у больных раком шейки матки и раком яичников. Опухоли женской репродуктивной системы. – 2012. – № 3–4. – С.120–125. / Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Ivashina S.V., Babaeva N.A., Myagkova A.A., Aleshikova O.I., Lyustik A.V. Molekulyarno-biologicheskie i ul'trazvukovye metody v ocenke ehffektivnosti lekarstvennoj terapii u bol'nyh rakom shejki matki i rakom yaichnikov. Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy. 2012; 3–4: 120–125. [in Russian]
- Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Ивашина С.В., Мягкова А.А., Алешикова О.И., Люстик А.В. Современные ультразвуковые методы в оценке эффективности неoadъювантной полихимиотерапии у больных раком шейки матки и раком яичников. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии, 2012 г (URL: <http://vestnik.mccrr.ru>) 20.05.13 / Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Ivashina S.V., Myagkova A.A., Aleshikova O.I., Lyustik A.V. Sovremennyye ul'trazvukovyye metoda v otsenke ehffektivnosti neoad'yuvantnoj polikhimioterapii u bol'nykh rakom shejki matki i rakom yaichnikov. Vestnik Rossijskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii, 2012 g (URL: <http://vestnik.mccrr.ru>) 20.05.13 [in Russian]
- Когай Н.В. Возможности сонографии, позитронно-эмиссионной томографии и серологического метода исследования в диагностике рецидивов рака яичников: дисс. к.м.н. М.: 2013. – 99 с. / Kogaj N.V. Vozmozhnosti sonografii, pozitronno-ehmissionnoj tomografii i serologicheskogo metoda issledovaniya v diagnostike recidivov raka yaichnikov: diss. k.m.n. М.: 2013; 99. [in Russian]

Сведения об авторах:

Ивашина Светлана Вячеславовна – к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела профилактики, комплексной диагностики и лечения онкогинекологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава РФ, Москва

Антонова Ирина Борисовна – д.м.н., заведующая научно-исследовательского отдела профилактики, комплексной диагностики и лечения онкогинекологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава РФ, Москва

Бабаева Наталья Александровна – д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела профилактики, комплексной диагностики и лечения онкогинекологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава РФ, Москва

Алешикова Ольга Ивановна – к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела профилактики, комплексной диагностики и лечения онкогинекологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава РФ, Москва

Ашрафян Левон Андреевич – академик РАН, профессор, д.м.н., главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела профилактики, комплексной диагностики и лечения онкогинекологических заболеваний ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава РФ, Москва